

Трансплантация костного мозга при лимфоме Ходжкина

Подготовила студентка 6 курса лечебного факультета

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Палладина Александра Дмитриевна

Научный руководитель: к. м. н. Синельников Игорь Евгеньевич



Лимфома Ходжкина

- Первичное опухолевое заболевание лимфатической системы
- Патогномонично наличие гигантских многоядерных клеток Рид-Березовского-Штернберга и одноядерных клеток Ходжкина
- Клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга-Рид в 80% случаев развиваются из зрелых, медленно пролиферирующих В-лимфоцитов зародышевого центра фолликулов лимфоузлов, в 20% — являются производными Т-клеточной линии цитотоксических лимфоцитов

Лимфома Ходжкина

Классическая (95%)

Нодулярная форма с лимфоидным преобладанием (5%)

Нодулярный склероз

Лимфоидное истощение

Вариант, богатый лимфоцитами

Смешанно-клеточная



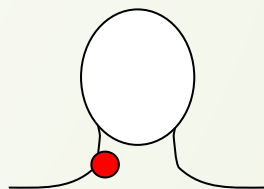
Эпидемиология



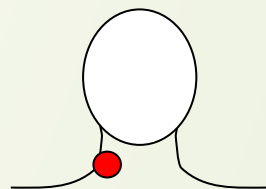
- Россия: 2,1 случая на 100000 населения в год
- Европа: 2,2 случая на 100000 населения в год
- США: 2,8 случая на 100000 населения в год
- Лимфомы Ходжкина составляют примерно 30% от общего числа лимфом.
- Факторы риска: инфицированность вирусом Эпштейн-Барр, иммунодефицитные состояния
- 1 линия терапии излечивает 80-90% пациентов

Классификация, принятая в Ann-Arbor

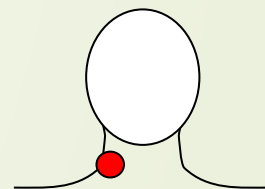
Стадия I



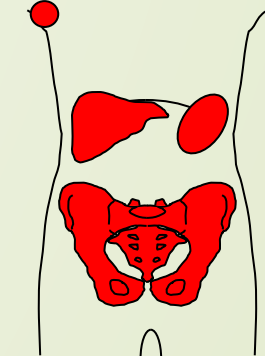
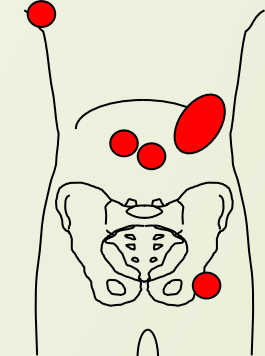
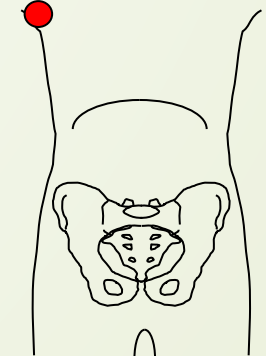
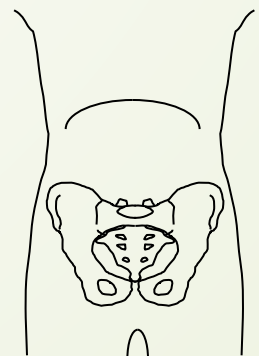
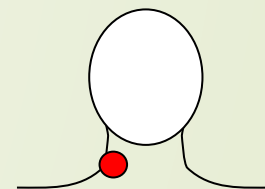
Стадия II



Стадия III



Стадия IV



| Стадия | Распространенность |
|--------|--|
| I | Изолированное поражение одной лимфатической области (I) или экстралимфатического органа или ткани (Ie) |
| II | Поражение двух и более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II); локальное поражение экстралимфатического органа и одной или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (IIe) |
| III | Поражение лимфатических областей по обе стороны диафрагмы (III), возможно с поражением селезенки (IIIc) и/или с локальным поражением экстралимфатического органа (IIIce, IIIe) |
| IV | Диффузное или многоочаговое поражение одного или нескольких экстралимфатических органов или тканей с поражением лимфатических узлов или без такового |

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина

| ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ | GHSB | EORTC/GELA |
|--|--|---|
| Ранние стадии, благоприятный прогноз | Стадии I-II, без факторов риска | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска |
| Ранние стадии, неблагоприятный прогноз | Стадии I-II с факторами риска С или D, но без А и В факторов риска | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска |
| Распространенные стадии | Стадии I-II с А и В факторами риска, Стадии III-IV | Стадии III-IV |
| Факторы риска (ФР): | А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов | А – массивное средостение* В – возраст ≥ 50 лет С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов |

GHSB – German Hodgkin's Lymphoma Study Group

EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака/Группа по изучению лимфом у взрослых

*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более $1/3$ диаметра максимальной диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки

**СОЭ > 30 мм/час при стадии В и СОЭ > 50 мм/час при стадии А



Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии

- a. Ранние стадии, благоприятный прогноз
 - 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD
 - с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю)
- b. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз
 - 4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD в сочетании с ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения либо
 - 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения

ABVD

- Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 1 и 15
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, дни 1 и 15
- Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в, дни 1 и 15
- Дакарбазин 375 мг/м² в/в, дни 1 и 15
- Лечение возобновляется на 29 день

BEACOPP - эскалированный

- ❖ Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1-3
- ❖ Доксорубин 35 мг/м² в/в, день 1
- ❖ Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1
- ❖ Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- ❖ Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
- ❖ Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)
- ❖ Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14
- ❖ Г-КСФ подкожно с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов
- ❖ Лечение возобновляется на 22 день

с. Распространённые стадии

- МПИ 0-2 - лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклами ABVD при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов
- МПИ 3-7 - 6-8 циклами BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30 Гр

Международный
прогностический индекс
(каждый фактор = 1)

Альбумин < 40 г/л

Гемоглобин < 10,5 г/дл

Мужской пол

Возраст \geq 45 лет

Стадия IV

Лейкоцитоз \geq 15 000/мм³

Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови
или < 600/мм³

2. Лечение рецидивов и резистентных форм

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

индукционная терапия II линии (salvage-therapy) по схемам DHAP или IGEV либо BEACOPP-эскалированный

IGEV

- • Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- • Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- • Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- • Гемцитабин 800 мг/м² в/в капельно, дни 1, 5

DHAP

- ❖ Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- ❖ Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- ❖ Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ОСНОВЫ МЕТОДА ВЫСОКОДОЗОВОЙ ХТ (ВДХТ) И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГЕМОПОЭЗА

- British National Lymphoma Investigation – 1993 – первое рандомизированное исследование
- Сравнивалась эффективность

ВДХТ BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) + аутоТГСК vs. схема mini-BEAM (не требовала поддержки аутоТГСК)

В группе BEAM умерли 5 больных (2 — по причинам, связанным с терапией, 3 — из-за прогрессии заболевания). В группе mini-BEAM умерли 9 пациентов (все от прогрессии заболевания).

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования оказались значительно выше в первой группе

GHSG и Lymphoma Working Party в составе EBMT

- Сравнение ВДХТ с кондиционированием по схеме BEAM (кармустин/этопозид/цитарабин/мелфалан) с последующей ауто-ТГСК с немиелоаблативной агрессивной терапией DехаBEAM
- Рандомизация после 2 курсов Dеха-BEAM на две группы: терапию еще 2 курсами Dеха-BEAM или ВДХТ BEAM + ауто-ТГСК
- Дальнейшее лечение получали только пациенты, у которых сохранялась химиочувствительность опухоли
- Из 117 пациентов с химиочувствительным рецидивом частота достижения 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения оказалась значительно выше для группы ВДХТ (55% против 36%; $p=0,019$).

[Lancet](#). 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.

Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial.

[Schmitz N](#)¹, [Pfistner B](#), [Sextro M](#), [Sieber M](#), [Carella AM](#), [Haenel M](#), [Boissevain F](#), [Zschaber R](#), [Müller P](#), [Kirchner H](#), [Lohri A](#), [Decker S](#), [Koch B](#), [Hasenclever D](#), [Goldstone AH](#), [Diehl V](#); [German Hodgkin's Lymphoma Study Group](#); [Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation](#).



Техника аутотрансплантации

- Мобилизация (ХТ + Г-КСФ, ГМ-КСФ, плериксафор)
- Аферез мононуклеарной фракции клеток крови с помощью клеточных сепараторов методом непрерывного цитафереза периферической крови
- Обработка полученных стволовых клеток – очистка от остаточных клеток опухоли, их криоконсервация
- Подготовка пациента – ХТ в режиме кондиционирования в миелоаблативных дозах
- Инфузия клеточного концентрата через широкий в/в катетер



Для улучшения результатов ауто ТГСК:

- • Качественный трансплантат
- • Улучшение собственно salvage – терапии, а именно сочетание таргетных препаратов с классическими режимами 2 линии ХТ
- • Улучшенный режим кондиционирования BeEAM
- • Поддерживающая терапия (консолидация после аутоТГСК)
- • Использование новых препаратов – брентуксимаб ведотин, check-point ингибиторы



Требования к трансплантату

- Костный мозг должен быть без видимой примеси опухолевых клеток
- Клеточность трансплантата – не менее $2 \cdot 10^6$ CD34+/кг веса пациента
- Оптимальная клеточность трансплантата – $5 \cdot 10^6$ CD34+/кг



Факторы риска недостаточного сбора ПСКК

- Пожилой возраст пациентов
- Распространённые стадии лимфомы Ходжкина
- Предшествующее лечение (большое количество курсов лечения; применение флударабина, мелфалана)
- Предшествующее облучение
- Малое количество CD34+ клеток в периферической крови до афереза (наиболее значимый фактор)



Предикторы эффективности ауто ТГСК:

- Поздний рецидив (>12 месяцев после достижения ремиссии)
- Отсутствие В-симптомов и экстранодальных поражений
- Нормальный уровень ЛДГ
- Химиочувствительность опухоли
- менее 2 линий salvage-ХТ перед проведением аутоТГСК

Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

- Важную роль в фиксации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к строме костного мозга играют хемокиновый рецептор CXCR4, расположенный на поверхности клетки, и его лиганд – фактор стромальных клеток 1α (SDF-1α). Блокада CXCR4 и нарушение его взаимодействия с лигандом SDF-1α лежит в основе активности плериксафора. Именно невозможность фиксации гемопоэтических предшественников к строме приводит в результате к увеличению их циркулирующего пула.
- Плериксафор в сочетании с Г-КСФ эффективнее, нежели Г-КСФ при первичной мобилизации у больных ЛХ
- Плериксафор в сочетании с Г-КСФ эффективен у пациентов, у которых предшествующая попытка мобилизации оказалась неудачной



Терапия при прогрессии заболевания после проведения аутоТГСК

- Немиелоаблативное кондиционирование с последующей аллогенной трансплантацией ГСК
- Паллиативная ХТ и/или ЛТ
- Использование новых препаратов – МКА, ингибиторов mTOR, PD-1

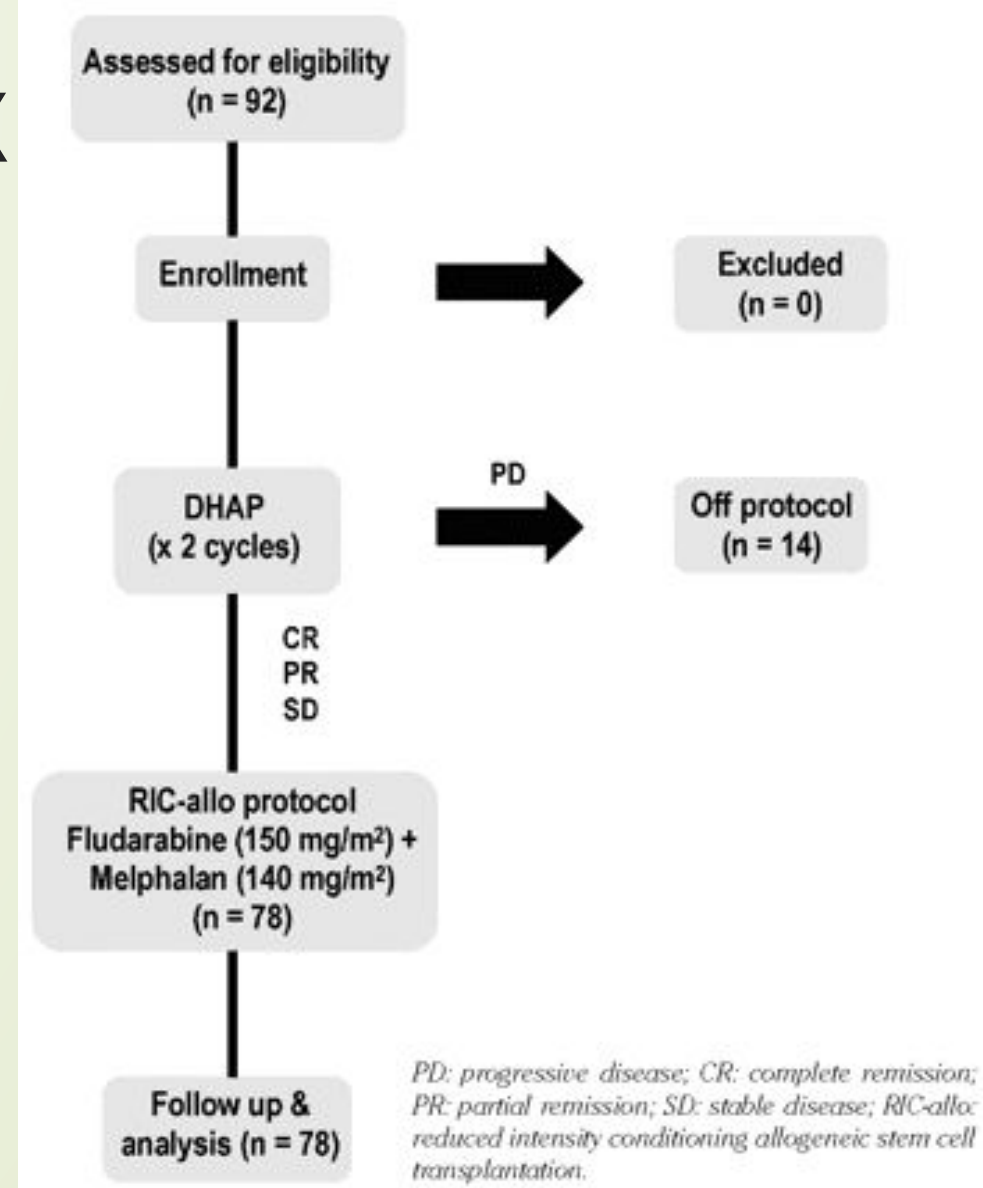


Техника аллотрансплантации

- Подбор донора по HLA-антигенам 1 класса А, В и С, HLA-антигенам 2 класса DR,DQ и DP
- Полная совместимость по HLA-антигенам не гарантирует отсутствия риска отторжения, так как болезнь «трансплантат против хозяина» может развиваться из-за различий в малых антигенах гистосовместимости
- Проведение немиелоаблативного кондиционирования (максимальное уничтожение клеток опухоли с ограниченной токсичностью к другим органам)
- С целью афереза периферических СКК донорам подкожно вводят Г-КСФ или другие цитокины

РОЛЬ АЛЛО-ТГСК ПРИ ЛХ

- В проспективное исследование EBMT вошли 78 больных с немиелоаблативной аллоТГСК на основе флударабина и мелфалана. Четырехлетние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования равнялись 48 и 24 % соответственно.
- Основным фактором прогноза было наличие ремиссии, а также чувствительность к химиотерапии



Allogeneic Stem Cell Transplantation After Reduced Intensity Conditioning In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin's Lymphoma. Results Of The HDR-ALLO Study – A Prospective Clinical Trial By The Grupo Español De Linfomas/Trasplante De Médula Osea (GEL/TAMO) And The Lymphoma Working Party Of The European Group For Blood And Marrow Transplantation

Anna Sureda, Carme Canals, Reyes Arranz, Dolores Caballero, Josep Maria Ribera, Mats Brune, Jacob Passweg, Rodrigo Martino, David Valcárcel, Joan Besalduch, Rafael Duarte, Angel León, María Jesus Pascual, Ana García-Noblejas, Lucía López Corral, Bianca Xicoy, Jordi Sierra, Norbert Schmitz

Haematologica February 2012 97: 310-317; Doi:10.3324/haematol.2011.045757

Брентуксимаб ведотин

- Брентуксимаб ведотин – это Antibody Drug Conjugate, состоящий из МКА к рецептору CD30 и цитостатического препарата моно-метилауристатина Е

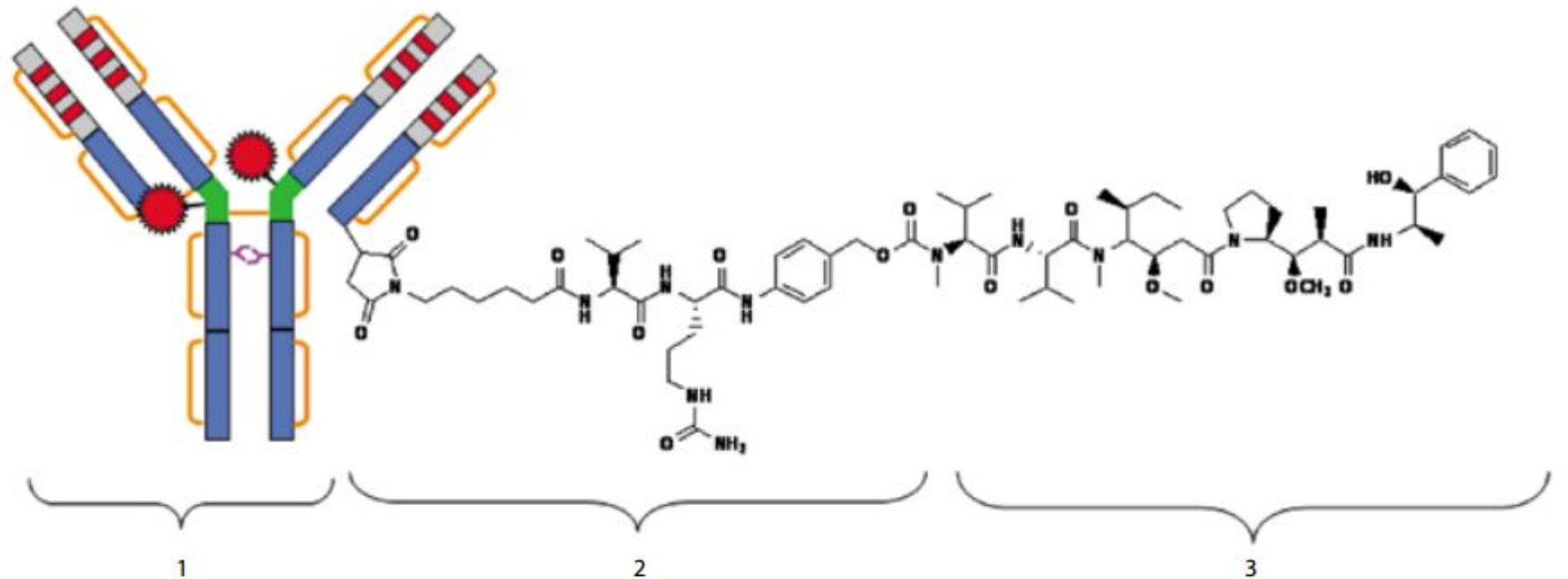


Рис. 2. Брентуксимаб ведотин (SGN-35): 1 – сAC10, химерное АТ (SGN-30 – мышинное антиCD30-АТ AC10 + человеческий иммуноглобулин G1); 2 – пептидная связь; 3 – MMAE (4 молекулы на 1 АТ) [21]

[N Engl J Med.](#) 2010 Nov 4;363(19):1812-21. doi: 10.1056/NEJMoa1002965.

Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.

[Younes A](#)¹, [Bartlett NL](#), [Leonard JP](#), [Kennedy DA](#), [Lynch CM](#), [Sievers EL](#), [Forero-Torres A](#)

- Участвовали 40 пациентов с рецидивировавшими или рефрактерными к лечению CD30+ лимфопролиферативными заболеваниями
- 11 полных ремиссий
- У 86% наблюдалась регрессия опухоли

Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения

Н. В. Мякова, Д. А. Евстратов, Д. С. Абрамов, Д. М. Коновалов, А. В. Пшонкин, Д. В. Литвинов - ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»

Из 17 больных ЛХ 12 были с рецидивами (в том числе 3 с повторными, из них 2 после аутоТГСК), 5 – с первично-рефрактерным течением заболевания.

После терапии брентуксимабом ведотином 15 пациентам удалось провести ТГСК. Из всех больных на терапию ответили 14 (87,5)

PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

Stephen M. Ansell, M.D., Ph.D., Alexander M. Lesokhin, M.D., Ivan Borrello, M.D., Ahmad Halwani, M.D., Emma C. Scott, M.D., Martin Gutierrez, M.D., Stephen J. Schuster, M.D., Michael M. Millenson, M.D., Deepika Cattray, M.S., Gordon J. Freeman, Ph.D., Scott J. Rodig, M.D., Ph.D., Bjoern Chapuy, M.D., Ph.D., Azra H. Ligon, Ph.D., Lili Zhu, M.S., Joseph F. Grosso, Ph.D., Su Young Kim, M.D., Ph.D., John M. Timmerman, M.D., Margaret A. Shipp, M.D., and Philippe Armand, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2015; 372:311-319 [January 22, 2015](#)

- Из 23 включенных в исследование пациентов, у 78% произошёл рецидив после аутоТГСК и 78% после рецидива принимали брентуксимаб ведотин
- Объективный ответ – у 20 пациентов (87%), включая 17% с полным ответом и 70% с частичным;

